

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-313122

(43)Date of publication of application : 06.11.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/138

A61K 9/70

A61K 47/10

A61K 47/12

A61K 47/14

A61K 47/32

A61K 47/44

(21)Application number : 2002-117710

(71)Applicant : NITTO DENKO CORP

(22)Date of filing : 19.04.2002

(72)Inventor : SAEKI YUJI

TSUDA TOSHINOBU

ITO YOSHIAKI

KAMIYAMA MASASHI

KOBAYASHI ICHIRO

(54) BISOPROLOL-CONTAINING PLASTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a plaster from which bisoprolol can persistently, effectively and dermally be absorbed to exhibit an excellent medicinal efficacy.

SOLUTION: This plaster is prepared by disposing on one side of a support an adhesive layer containing bisoprolol or its pharmacologically acceptable salt and an acrylic adhesive prepared by copolymerizing an alkyl (meth)acrylate with a copolymerizable monomer containing neither a carboxyl group nor a sulfo group.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

08.11.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-313122

(P2003-313122A)

(43) 公開日 平成15年11月6日 (2003.11.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/138		A 6 1 K 31/138	4 C 0 7 6
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1 4 C 2 0 6
47/10		47/10	
47/12		47/12	
47/14		47/14	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-117710(P2002-117710)

(22) 出願日 平成14年4月19日 (2002.4.19)

(71) 出願人 000003964

日東電工株式会社

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

(72) 発明者 佐伯 有史

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

(72) 発明者 津田 敏亘

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビソプロロール含有貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 ビソプロロールを持続的に、且つ効果的に経皮吸収させて優れた薬効を発現させうる貼付剤を提供する。

【解決手段】 (メタ) アクリル酸アルキルエステルと、これと共重合可能でありカルボキシル基およびスルホ基のいずれも含有しない単量体とを重合せしめてなるアクリル系粘着剤と、ビソプロロールまたはその薬理学的に許容される塩とを含む粘着剤層を支持体の片面に設けた貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (メタ) アクリル酸アルキルエステルと、これと共重合可能でありカルボキシル基およびスルホ基のいずれも含有しない単量体とを重合せしめてなるアクリル系粘着剤と、ビソプロロールまたはその薬理学的に許容される塩とを含む粘着剤層を支持体の片面に設けた貼付剤。

【請求項 2】 粘着剤層中にグリコール、油脂、脂肪酸、アルコール、およびカルボン酸エステルからなる群より選ばれる有機液状成分の少なくとも一種を含有する請求項 1 記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ビソプロロールまたはその薬理学的に許容される塩（以下、特に言及しない限り、塩も含めて単にビソプロロールと称する）を活性成分として含有し、皮膚、粘膜を通して体内に活性成分を吸収させるための貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】交感神経の β_1 受容体の高選択性拮抗薬であるビソプロロールは、本態性高血圧、狭心症、不整脈の改善に使用されており、フマル酸塩が錠剤として経口的に投与されている。

【0003】一方、生体内へ薬物を投与して疾患治療または予防を行うための製剤として、肝臓の初回通過効果による薬物代謝や、各種副作用が防止でき、しかも薬物が長時間にわたって持続性を有する経皮吸収型の製剤が近年、注目されている。特に、その中でも投与作業が容易で投与量を厳格に制御できることから、粘着剤中に薬物を含有させた貼付剤の開発が盛んに行われている。

【0004】これまでにビソプロロールの経皮吸収を企画したものは、薬物と粘着剤自体との相互作用に関して十分に検討されたものではなかった。例えば、特開平 11-29496 号公報は、メントールメチルチオメチルエーテルが生理活性物質の経皮吸収を促進するとして、生理活性物質の一例としてビソプロロールに言及している。また、特表平 9-511987 号公報では、特定のゴムとポリアクリル酸の混合物に第三成分としてポリビニルピロリドンを混合することで薬物の送達速度に悪影響を与えずに薬物溶解度を増大した粘着組成物が得られるとして、このような薬物の一例にビソプロロールを挙げている。すなわち、これらの従来技術は、ビソプロロールを含有する粘着剤中にさらに第三成分を含有させることにより、薬物の放出性、溶解性等の特性を付与するものであり、ビソプロロール含有貼付剤に最適な粘着剤を提供するものでない。

【0005】ところで、貼付剤は薬物を含有する粘着剤層を皮膚面に貼付して使用する貼付剤とするためには、下記の如き条件、特に①、②の条件が要求される。

①粘着剤中からの薬物の放出性、薬物溶解性を良くして

薬物の経皮吸収性を向上させること。

②長時間にわたって薬物が皮膚へ移行すること。

③粘着剤中での薬物含量を低下防止すること（薬物安定性の保持）。

④皮膚面への密着性（接着性）がよいこと。

⑤皮膚面への糊残りをなくするための適度な凝集性を有すること。

⑥皮膚に対して刺激が少ないこと。

この要求される条件を満たす貼付剤用の粘着剤は、薬物ごとに様々であり、貼付剤を開発するにあたっては、用いる薬物に応じて粘着剤の化学的性質や物理的性質の検討、粘着剤中に含有させる薬物の化学的性質の検討に加えて、これらの組み合わせによる相互作用の検討等が極めて重要である。

-【0006】本発明者らは貼付剤用の粘着剤として、アクリル系粘着剤に着目し、さらに薬物としてビソプロロールを使用した場合に、(メタ) アクリル酸アルキルエステルに共重合させる共重合性単量体として好適なものを選択することに着目した。しかし、共重合性単量体の選択にあたっては、上記条件を満たす粘着剤とする必要がある。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記実情に鑑みてなされたものであって、ビソプロロール含有貼付剤に最適な粘着剤を提供すること、即ち上記①～⑥の条件を充足する貼付剤を提供することを目的とするものである。特に、有効成分であるビソプロロールを持続的に、且つ効果的に経皮吸収させて優れた薬効を発現させる貼付剤、即ち上記①、②の条件を充足する貼付剤を提供することを目的とするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、粘着剤として、(メタ) アクリル酸アルキルエステルと、これと共重合可能でありカルボキシル基およびスルホ基のいずれも含有しない単量体とを重合せしめてなるアクリル系粘着剤を用いることにより、ビソプロロールの経皮吸収性を向上させることができること、また上記①～⑥の条件を充足することを見出し、本発明を完成させた。

【0009】すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) (メタ) アクリル酸アルキルエステルと、これと共重合可能でありカルボキシル基およびスルホ基のいずれも含有しない単量体とを重合せしめてなるアクリル系粘着剤と、ビソプロロールまたはその薬理学的に許容される塩とを含む粘着剤層を支持体の片面に設けた貼付剤。

(2) 粘着剤層中にグリコール、油脂、脂肪酸、アルコール、およびカルボン酸エステルからなる群より選ばれる有機液状成分の少なくとも一種を含有する上記(1)記載の貼付剤。

【0010】

【発明の実施の形態】アクリル系粘着剤の主成分は、
(メタ)アクリル酸アルキルエステルであり、これが柔軟でタックのある低いガラス転移温度(T_g)のポリマーを与える。本発明で使用される(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、特に限定されないが、例えば、アルキル基の炭素数が4~18、好ましくは4~12の一級~三級アルコールと、アクリル酸もしくはメタクリル酸とから得られるエステルを用いることができる。ただし、後述するように(メタ)アクリル酸アルキルエステルと重合せしめる単量体(以下単に「共重合性単量体」ともいう。)として(メタ)アクリル酸低級アルキルエステルを用いる場合には、(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、アルキル基の炭素数が4以上のアルコールとアクリル酸もしくはメタクリル酸とから得られるエステルを用いる。

【0011】(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、具体的には、ブチル(メタ)アクリレート、*t*-ブチル(メタ)アクリレート、ペンチル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、イソオクチル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、イソノニル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、ウンデシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、一種または二種以上を組み合わせる用いることができる。

【0012】これら(メタ)アクリル酸アルキルエステルからなるポリマーは、柔軟で、タックのある材料であるが、これだけでは上述した④~⑥の条件を満たすものではなく、他の第二成分の共重合性単量体を共重合して粘着特性を設計する必要がある。このような変性剤としての共重合体単量体には、極めて多種類が挙げられるが、特に架橋を施してダレや糊残りを改善する目的および接着性を向上させる目的で、官能基を有する単量体を選択することがある。

【0013】本発明の共重合性単量体は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合可能であり、且つカルボキシル基およびスルホ基のいずれも含有しない単量体であることが必要である。カルボキシル基およびスルホ基のいずれも含有しない単量体を共重合性単量体として用いることで、有効成分であるビソプロロールを持続的に、且つ効果的に経皮吸収させて優れた薬効を発現させること、即ち上記①、②の条件を充足することができる。本発明の共重合性単量体には、共重合反応に関与する不飽和二重結合の他には官能基を含有しない共重合性単量体(以下、官能基非含有共重合性単量体ともいう。)、共重合反応に関与する不飽和二重結合を含有すると共にカルボキシル基およびスルホ基以外の官能基を

含有する共重合性単量体(例えば、プロトン受容性極性基含有単量体等)(以下、官能基含有共重合性単量体ともいう。)が含まれる。共重合性単量体は、一種または二種以上を組み合わせる用いることができる。官能基非含有共重合性単量体は、ポリマーの凝集性、薬物溶解性を改善する観点から好ましく用いられ、また、官能基含有共重合性単量体は、ポリマーに粘着性を与え架橋点となる観点から好ましく用いられる。

【0014】凝集性、薬物溶解性を改善する官能基非含有共重合性単量体としては、例えば、(メタ)アクリル酸低級アルキルエステル(アルキル基の炭素数が1~3の(メタ)アクリル酸アルキルエステルをいい、例えば、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、プロピル(メタ)アクリレート、1-メチルエチル(メタ)アクリレート等が挙げられる。)、酢酸ビニル、スチレン、アクリロニトリル、ビニルピロリドン等が挙げられる。

【0015】粘着性を与え架橋点となる官能基含有共重合性単量体としては、例えば、水酸基、エポキシ基、アミノ基等を含む単量体が挙げられる。

【0016】カルボキシル基およびスルホ基以外の官能基を含有する共重合性単量体としては、具体的には、例えばヒドロキシエチル(メタ)アクリレート(例えば、2-ヒドロキシエチルメタクリレート等)、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、メトキシエチルアクリレート(例えば、2-メトキシエチルアクリレート等)、アクリルアミド、メチロールアクリルアミド、グリシジル(メタ)アクリレート、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、メトキシノナエチレングリコールアクリレート、ジエチレングリコールジアクリレート、アクリロイルモルフォリン、フェノキシポリエチレングリコール(メタ)アクリレート等が挙げられる。

【0017】共重合性単量体は、(メタ)アクリル酸アルキルエステル100重量部に対して通常2~100重量部、好ましくは5~100重量部、特に好ましくは5~80重量部の割合で重合する。

【0018】(メタ)アクリル酸アルキルエステル100重量部に対して、共重合性単量体を通常2重量部以上、好ましくは5重量部以上の割合で重合することで、皮膚面への糊残りをなくすための適度な凝集性が得られる。(メタ)アクリル酸アルキルエステル100重量部に対して、共重合性単量体を通常100重量部以下、好ましくは80重量部以下の割合で重合することで、皮膚面への密着性(接着性)のよい粘着剤が得られる。

【0019】粘着剤層におけるビソプロロールの含有量は、アクリル系粘着剤100重量部に対して通常1~50重量部、好ましくは1~30重量部、特に好ましくは5~30重量部の範囲である。ビソプロロールは粘着剤中に溶解状態、過飽和結晶状態または分散状態にて含有

させることができる。

【0020】ビソプロロールの薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0021】粘着剤層には、グリコール、油脂、脂肪酸、アルコールおよび脂肪酸エステルに代表されるカルボン酸エステル等の有機液状成分を含有させることができる。これらの有機液状成分は、一種または二種以上を組み合わせて含有させることができる。かくして、ビソプロロールの拡散移動速度を向上させると共に、皮膚接着性や薬物透過性の向上、皮膚刺激性の低減等の効果が得られる。

【0022】グリコールとしては、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられる。ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等の高分子のものは分子量200～1000のものが好適に使用される。

【0023】油脂としては、例えば、オリーブ油、ヒマシ油、スクワレン、オレンジオイル、ミネラルオイル等の植物油、動物油、鉱物油が挙げられる。

【0024】脂肪酸としては、例えば、カプリン酸、オレイン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ウンデシレン酸、イソステアリン酸、リノール酸等の炭素数6～20のものが挙げられる。

【0025】カルボン酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、パルミチン酸オクチル、オレイン酸エチル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸エチル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ニコチン酸ラウリルエステル、ピロリドンカルボン酸ラウリルエステル等が挙げられる。特に好ましくは炭素数6～20のものである。

【0026】アルコールとしては、上記グリコールを除くアルコールであれば特に限定されないが、例えば、炭素数1～20のアルコールをいい、具体的にはメタノール、エタノール、オクチルアルコール、エトキシ化ステアシルアルコール、1,3-ブタンジオール、デシルアルコール、オレイルアルコール等が挙げられる。

【0027】有機液状成分の含有量は、アクリル系粘着剤100重量部に対して、有機液状成分の総量として通常25～200重量部、好ましくは40～180重量部、特に好ましくは60～180重量部の範囲である。アクリル系粘着剤100重量部に対して有機液状成分の含有量を通常25重量部以上、好ましくは40重量部以上、特に好ましくは60重量部以上とすることで、充分な可塑化作用が発揮され、皮膚刺激性の低減が図られ

る。一方、アクリル系粘着剤100重量部に対して有機液状成分の含有量を通常200重量部以下、好ましくは180重量部以下とすることで、粘着剤層の過剰な可塑化を防ぐことができる。従って可塑化されすぎて粘着剤の凝集力が低下することなく、架橋処理を施しても剥離除去時に糊残り現象が生じて再び皮膚刺激性を増大させるということもない。

【0028】粘着剤層には、さらに、ロジン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂およびテルペンフェノール樹脂等を必要に応じて含有させ、粘着剤層の粘性を増大させることもできる。

【0029】粘着剤層の厚さは、通常10～200 μ mであり、好ましくは30～100 μ mである。

【0030】本発明で使用される支持体としては、一般に貼付剤の支持体として使用されているものを使用することができる。この支持体の素材としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、酢酸ビニル塩化ビニル重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニリデンおよびアルミニウム等を挙げることができる。これらは、フィルムまたはこれらを使用した繊維で作られた織布および不織布ならびに抄紙の形態で単層シートあるいは積層シートとして用いられる。アルミニウムはその箔が使用される。支持体の厚さは、通常5～500 μ m、好ましくは5～200 μ mである。

【0031】さらに有効成分の持続性を延長させるために、ビソプロロールに対して不活性な充填剤を粘着剤層に配合して拡散移動距離を延長する等の手段を施して徐放性の貼付剤とすることができ、また粘着剤を膜を介して貼付する膜放出制御による持続性貼付剤とすることができる。このような膜放出制御貼付剤に用いられる膜として平均孔径0.1～1 μ mを有する微孔性膜を挙げることができる。微孔性膜の材質としてはポリプロピレン、ポリエチレン等のポリオレフィン、ポリテトラフルオロエチレン等が使用される。

【0032】本発明の貼付剤は、上記支持体の表面に前記粘着剤層を形成してなるものであるが、皮膚面への貼着の直前までは粘着剤層の露出面に、シリコン樹脂やフッ素樹脂等の塗布によって剥離処理を施した紙やプラスチックフィルム（例えば、ポリエステルフィルム等）等の離型ライナーにて被覆、保護することが好ましい。そして使用時にこれを剥離して、粘着剤層を露出させ、貼付部位に貼付して投与する。離型ライナーの厚さは、通常10～200 μ m、好ましくは50～100 μ mである。

【0033】貼付剤の形状は限定されず、例えば、テープ状、シート状等を含む。

【0034】上記構成からなる粘着剤層には必要に応じ

て、抗酸化剤や各種顔料、各種充填剤、経皮吸収促進剤、安定化剤、薬物溶解補助剤、薬物溶解抑制剤等の添加剤を配合することができる。この場合には、通常、粘着剤層 100 重量部に対して添加剤の総量として 2～50 重量部程度の範囲で配合する。

【0035】貼付剤の製造方法は、特に限定されず、例えば、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合性単量体とを共重合させて得たアクリル系粘着剤およびビソプロロールを酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させ、得られた溶液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層を支持体の表面に形成させる方法等が挙げられる。また、上記の溶液を離型ライナー上に塗布し、乾燥して離型ライナー上に粘着剤層を形成させ、その後、支持体を粘着剤層に接着させることによって製造することができる。

【0036】本発明の貼付剤の投与量は、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、成人に対して一回あたりビソプロロール 5～50 mg を含有した製剤を皮膚 10～100 cm² に、1 日 1 回～1 週 1 回程度貼付する。

【0037】

【実施例】以下に実施例および試験例を挙げて本発明の貼付剤をさらに詳細に説明する。なお本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の応用ができることはいうまでもない。

【0038】〔実施例 1〕

粘着剤 90 重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、2-メトキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート)

ビソプロロール 10 重量部

【0039】2-エチルヘキシルアクリレート/2-メトキシエチルアクリレート/2-ヒドロキシエチルメタクリレート=60/30/10 を共重合してなるアクリル系粘着剤 90 重量部の酢酸エチル溶液に 10 重量部のビソプロロールを配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが 40 μm となるように塗工した。乾燥後、支持体として 2 μm 厚のポリエステルフィルムと坪量 12 g/m² のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

【0040】〔実施例 2〕

粘着剤 90 重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン)

ビソプロロール 10 重量部

【0041】2-エチルヘキシルアクリレート/ビニルピロリドン=75/25 を共重合してなるアクリル系粘着剤 90 重量部の酢酸エチル溶液に 10 重量部のビソプロロールを配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリ

エステルフィルム上に乾燥後の厚みが 40 μm となるように塗工した。乾燥後、支持体として 2 μm 厚のポリエステルフィルムと坪量 12 g/m² のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

【0042】〔実施例 3〕

粘着剤 90 重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、メチルメタクリレート)

10 ビソプロロール 10 重量部

【0043】2-エチルヘキシルアクリレート/メチルメタクリレート=72/28 を共重合してなるアクリル系粘着剤 90 重量部の酢酸エチル溶液に 10 重量部のビソプロロールを配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが 40 μm となるように塗工した。乾燥後、支持体として 2 μm 厚のポリエステルフィルムと坪量 12 g/m² のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

20 【0044】〔実施例 4〕

粘着剤 50 重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、2-メトキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート)

ミリスチン酸イソプロピル 40 重量部

ビソプロロール 10 重量部

【0045】2-エチルヘキシルアクリレート/2-メトキシエチルアクリレート/2-ヒドロキシエチルメタクリレート=60/30/10 を共重合してなるアクリル系粘着剤 50 重量部の酢酸エチル溶液にビソプロロール 10 重量部、ミリスチン酸イソプロピル 40 重量部、架橋剤としてポリイソシアネート(商品名:コロネート HL) 0.1 重量部をそれぞれ配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが 40 μm となるように塗工した。乾燥後、支持体として 2 μm 厚のポリエステルフィルムと坪量 12 g/m² のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

【0046】〔比較例 1〕

40 粘着剤 90 重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、アクリル酸)

ビソプロロール 10 重量部

【0047】2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5 を共重合してなるアクリル系粘着剤 90 重量部の酢酸エチル溶液に 10 重量部のビソプロロールを配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが 40 μm となるように塗工した。乾燥後、支持体として 2 μm 厚のポリエステルフィルムと坪量 12 g/m² のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサン

ブルとした。

【0048】〔比較例2〕

粘着剤 90重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン、アクリル酸)

ビソプロロール 10重量部

【0049】2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン、アクリル酸=72/25/3を共重合してなるアクリル系粘着剤90重量部の酢酸エチル溶液に10重量部のビソプロロールを配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗工した。乾燥後、支持体として2 μ m厚のポリエステルフィルムと坪量12g/m²のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

【0050】〔比較例3〕

粘着剤 50重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、アクリル酸)

ミリスチン酸イソプロピル 40重量部

ビソプロロール 10重量部

【0051】2-エチルヘキシルアクリレート、アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤50重量部の酢酸エチル溶液にビソプロロール10重量部、ミリスチン酸イソプロピル40重量部、架橋剤としてポリイソシアネート(商品名:コロネートHL)0.075重量部をそれぞれ配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗工した。乾燥後、支持体として2 μ m厚のポリエステルフィルムと坪量12g/m²のポリエ

テル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

【0052】〔比較例4〕

粘着剤 50重量部

(2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン、アクリル酸)

ミリスチン酸イソプロピル 40重量部

ビソプロロール 10重量部

【0053】2-エチルヘキシルアクリレート/ビニルピロリドン/アクリル酸=72/25/3を共重合してなるアクリル系粘着剤50重量部の酢酸エチル溶液に、ビソプロロール10重量部、ミリスチン酸イソプロピル40重量部、架橋剤としてポリイソシアネート(商品名:コロネートHL)0.2重量部をそれぞれ配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗工した。乾燥後、支持体として2 μ m厚のポリエステルフィルムと坪量12g/m²のポリエステル製不織布とを貼り合わせたフィルムの不織布側に貼り合わせてサンプルとした。

20 【0054】〔試験例1〕上記で得られた実施例1~4および比較例1~4のサンプル(それぞれ粘着剤組成と、粘着剤、ビソプロロールおよび有機液状成分の割合を表1に示す。)を6mm ϕ に打ち抜き、直径16mmの脱皮ヘビ皮の中央に貼りつけ透過試験用装置にセットし、レセプター側にあるリン酸緩衝生理食塩水へのビソプロロールの皮膚透過量を測定した。その結果を図1および図2に示す。

【0055】

【表1】

		粘着剤	ビソプロロール	有機溶剤成分
実施例	1	2-エチルヘキシルアクリレート 2-メトキシエチルアクリレート 2-ヒドロキシエチルメタクリレート	90重量部	10重量部
	2	2-エチルヘキシルアクリレート ビニルピロリドン	90重量部	10重量部
	3	2-エチルヘキシルアクリレート メチルメタクリレート	90重量部	10重量部
	4	2-エチルヘキシルアクリレート 2-メトキシエチルアクリレート 2-ヒドロキシエチルメタクリレート	50重量部	10重量部
比較例	1	2-エチルヘキシルアクリレート アクリル酸	90重量部	10重量部
	2	2-エチルヘキシルアクリレート ビニルピロリドン アクリル酸	90重量部	10重量部
	3	2-エチルヘキシルアクリレート アクリル酸	50重量部	10重量部
	4	2-エチルヘキシルアクリレート ビニルピロリドン アクリル酸	50重量部	10重量部

【0056】図1および図2から明らかなように、本発明の貼付剤は、薬物放出性において良好であり、ビソプロロールの経皮投与に適している。すなわち、本発明の貼付剤は、含有するビソプロロールが速やかに皮膚を経由して直接、循環血中に放出され、且つ長時間にわたって持続的に移行するので、経口投与時に生じる肝臓での初回通過効果による代謝を受けず、また一時的な血中濃度の上昇による副作用も生じることなく、薬物の有効血中濃度を維持できるものである。

【0057】実施例1～4の貼付剤においては、いずれもビソプロロールは有効量が安定に存在し、皮膚面への

密着性（接着性）は良好であり、皮膚面への糊残はなく、皮膚に対して刺激が少ないものであった。

【0058】

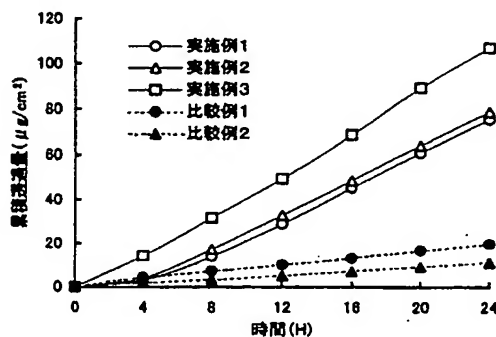
【発明の効果】本発明により、ビソプロロールの経皮吸収性を向上させたビソプロロール含有貼付剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

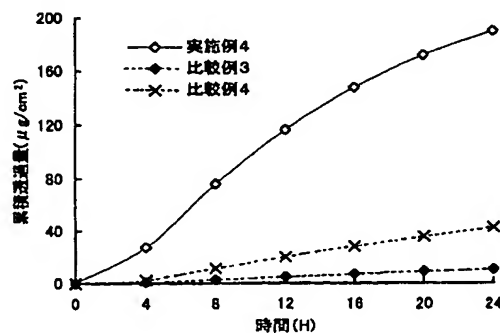
30 【図1】実施例1～3、比較例1および2の試験例1の結果を示すグラフである。

【図2】実施例4、比較例3および4の試験例1の結果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト*(参考)
A 6 1 K	47/32	A 6 1 K	47/32
	47/44		47/44
(72) 発明者	伊藤 嘉章	F タ-ム(参考)	4C076 AA72 AA74 BB31 CC11 CC12
	大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日東		CC13 DD37 DD38 DD41 DD44
	電工株式会社内		EE09 EE10 EE12 EE13 EE21
(72) 発明者	上山 真史		EE52 FF31 FF34 FF35 FF56
	大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日東		FF63
	電工株式会社内		4C206 AA01 AA02 FA21 KA01 MA03
(72) 発明者	小林 一郎		MA05 MA06 MA52 MA83 NA03
	大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日東		NA08 NA12 NA13 ZA36 ZA42
	電工株式会社内		ZC43

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.